

Wissenschaftlicher Abend mit Herrn Prof. Suttorp

Über die Entstehung von Krebs

Naturgemäß ist es eine Frage, die die Angehörigen krebskranker Kinder besonders bewegt: Was ist die Ursache von Krebs, wie kommt es dazu, dass vormals gesundes Gewebe entartet, seine Aufgabe im Gesamtorganismus nicht mehr erfüllt, das Zellwachstum außer Kontrolle gerät und letztlich den Körper zerstört? Eine eindeutige Antwort darauf gibt es nicht, viele verschiedene Faktoren können eine Rolle spielen, so wie es auch viele verschiedene Krebsarten gibt.

In Deutschland kommt auf ca. 200 neu diagnostizierte krebskranke Erwachsene ein krebskrankes Kind: Krebs bei Kindern ist also eine sehr seltene Krankheit und unterscheidet sich auch sehr wesentlich vom Krebs bei Erwachsenen.

Die meisten Krebsarten bei Erwachsenen (Brustkrebs ist der häufigste Krebs bei Frauen, Prostatakrebs bei Männern, Dickdarmkrebs und Lungenkrebs, dann, mit abnehmender Häufigkeit, Uterus-, Blasen- und Magenkrebs ...) sind nämlich typischerweise Entartungen von Drüsengewebe. Krebskranke Erwachsene sind also karzinomkranke Erwachsene – ein Karzinom ist ein Krebs, der dem Drüsengewebe zugeordnet werden kann. So verändert Krebs auch sind, sie behalten bis zu einem gewissen Grade die Eigenschaften des Ursprungsgewebes: es gibt Knochenkrebs, es gibt Muskelkrebs, es gibt Lymphknotenkrebs, und man sieht es diesen Krebsen, wenn man sie mikroskopisch untersucht, meistens noch an, von welchen Geweben sie sich ableiten.

Im Kindesalter dagegen haben wir es nicht mit Karzinomen zu tun, hier sind Leukämien und Hirntumore die häufigsten Krebsarten, gefolgt von den Lymphknotenkrebsen. Diese Tumore sind sehr unreifes Gewebe, und dies ist schon ein Hinweis auf die Entstehungsgeschichte: die Krebszellen beim Kind bewahren immer noch die Erinnerung an die Zeiten der Embryonal- und der Fetalperiode.

Mediziner unterscheiden „flüssige“ Krebse wie die Leukämien und „solide“, d. h. feste, tastbare Tumore. Je nachdem, von welchem Ursprungsgewebe sie sich ableiten, gibt es eine riesige Vielfalt unterschiedlicher Krebsarten, und es gibt auch viele unterschiedliche Faktoren, die bei der Entstehung von Krebs eine Rolle

spielen. Was dann bei einem erkrankten Kind ursächlich abgelaufen ist, ist auch heute selbst mit modernsten wissenschaftlichen Verfahren in den meisten Fällen nicht zu klären.

Was man aber weiß, ist, dass Krebs eine Erkrankung des Erbguts ist, also die Gene betrifft. Allerdings geht es hier nicht in erster Linie um die Gene, die wir an unsere Kinder, an unsere Nachkommen vererben, sondern um das Erbgut, die Information, die in den Zellkernen zu finden ist und bei der Teilung der Zellen unseres Körpers jeweils weitergegeben wird. Veränderungen der Gene können dazu führen, dass die Zellen unkontrolliert wachsen.

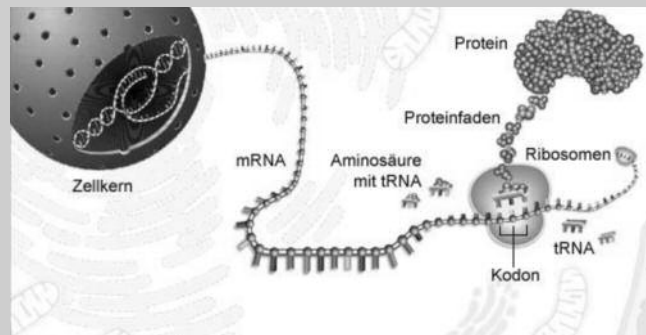
Veränderungen des Erbguts im Zellkern führen dazu, dass Zellen unkontrolliert wachsen.

Bei der Befruchtung kommen ein Spermium und eine Eizelle zusammen und bilden eine Zelle, die sich teilt, und die zwei Zellen teilen sich wieder, es werden vier, acht, sechzehn ... Damit daraus ein Mensch

wird, müssen sich die vielen Zellen differenzieren, die einen müssen zu Muskelzellen, die anderen zu Haut-, Nerven-, Leberzellen usw. werden. Alle Organe entstehen aus einer Zelle, und der Bauplan dafür steckt im Zellkern und wird bei jeder Teilung weitergegeben. Vergleicht man die Erbinformation im Zellkern mit einem Buch, so kann man sich die Differenzierung so vorstellen, dass je nach der Funktion der Zelle nur bestimmte Kapitel gelesen werden, andere nicht: Eine Fettzelle soll ja keine Muskelbewegungen machen, eine Knochenzelle hat nichts mit elektrischer Nervenleitung zu tun. Das Kapitel wird aufgeschlagen, wenn es erforderlich ist, und gut reguliert wird es immer wieder geschlossen, das Wachstum eingestellt. Bei Krebs wachsen die Zellen einfach weiter, und sie differenzieren sich nicht mehr.

Normalerweise werden z. B. alle Blutzellen, also rote Blutkörperchen für den Sauerstofftransport, weiße Blut-

Anhand anschaulicher Vergleiche - die Zelle als Produktionsstätte - erläutert Herr Prof. Suttorp, wie in der Zelle Proteine (Eiweiße) produziert werden, also die Stoffe, die gebraucht werden, damit die Zelle ihre Funktion im jeweiligen Körpergewebe erfüllen kann. Der Bauplan dafür, nämlich die Erbinformation in Form der DNA, befindet sich im Zellkern. Die so genannten mRNA-Moleküle (einsträngige Kopien der DNA) bringen die Information zu den Polysomen, den Orten der Proteinsynthese. tRNA-Moleküle liefern hier die Aminosäuren an, d. h. die Bausteine, aus denen genau nach Bauplan die Proteinmoleküle zusammengesetzt werden. Je nach Zelltyp wird aber immer nur ein bestimmter geringer Teil der Erbinformation ausgelesen - eine Hautzelle hat andere Aufgaben als eine Leberzelle.



körperchen für die Immunabwehr, Blutplättchen für die Blutgerinnung, aus denselben blutbildenden Stammzellen gebildet. Wenn die Differenzierung aber nicht funktioniert, dann kommt es zu einem Wachstum von unreifen Vorläuferzellen, und das nennen wir Leukämie. Diese Tumorzellen kommunizieren natürlich nicht mehr mit ihrer Umgebung, sie wachsen auf Kosten des gesamten Körpers, ziehen die Nährstoffe heraus, zerstören auch ihre Umgebung und wollen nur noch wachsen, wachsen, wachsen. Sie sind in den „Gleichklang eines Orchesters“ verschiedener Gewebe nicht mehr eingebunden.

Verantwortlich dafür ist die Fehlregulation zellulärer Kontrollgene, die ihrer Aufgabe, die Zellvermehrung und das Absterben von Zellen zu kontrollieren, nicht mehr nachkommen. Als man sie in den 60er, 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts entdeckte, meinte man zunächst, sie wären die „Ursache“ für Krebs, und nannte sie Onkogene bzw. Tumorsuppressorgene - sehr unglücklich gewählte Begriffe, etwa so, als würde man ein Flugzeug als „Absturzmaschine“ bezeichnen. Ein Flugzeug kann abstürzen, und ein Onkogen kann übermäßig aktiviert werden und das Zellwachstum ankurbeln, aber die normale Aufgabe eines Onkogens ist das nicht.

Nun kann durch einen „Unfall“, den wir Mutation nennen, ein Onkogen vermehrt gebildet werden, und infolgedessen wird das Zellwachstum übermäßig stimuliert, etwa so wie bei einem Auto, bei dem das Gaspedal festhängt - das Auto fährt gegen die Wand. Aber so wie ein Auto noch Bremsen hat, gibt es in der Zelle Tumorsuppressorgene, die die Zellvermehrung hemmen. Da die Erbanlagen (Chromosomen) doppelt vorhanden sind (jeweils vom Vater und von der Mutter), kann vielleicht sogar bei einer Mutation die Zellvermehrung noch kor-

rekt gebremst werden, ähnlich wie bei einem Auto mit Zweikreis-Bremssystem. Aber wenn jetzt bei einem „Unfall“ das zweite Chromosom und damit das gesunde Gen verloren geht - und solche Unfälle sind gar nicht so selten -, dann wirkt sich das fatal aus, das Zellwachstum geht unkontrolliert weiter.

Wie können nun diese verhängnisvollen Mutationen in der DNA entstehen? Vier Hauptursachen dafür hat man identifiziert: chemische Substanzen, bestimmte Arten von Viren, Strahlen und spontane Veränderungen.

Inzwischen kennt man über 1500 chemische Substanzen, die die DNA schädigen können. Sie kommen teilweise in der natürlichen Umwelt vor, im Laufe der Evolution haben sich dementsprechend auch Entgiftungsmechanismen entwickelt, um eingedrungene Gifte zu neutralisieren. Funktioniert die Entgiftung nicht, so ist der Körper dem Karzinogen schutzlos ausgeliefert - eine weitere Krebsursache.

Ursachen für Mutationen in den Erbanlagen:

- chemische Substanzen
- Viren
- Strahlen
- spontan

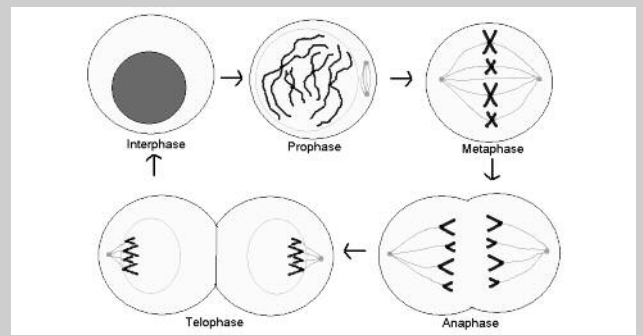
Das häufigste und gut untersuchte

Beispiel sind die Benzpyrene im Zigarettenrauch, die an der Bronchialschleimhaut in Karzinogen umgewandelt werden. Die chronische Entzündung, die die Zellen immer wieder zur Teilung anregt, führt im Laufe der Jahre zum Bronchialkarzinom.

Aus der Diskussion um das beim Grillen in die Glut tropfende Fett kennt man die aromatischen Amine, die im Körper chemische Umwandlungen durchlaufen, bei denen Substanzen entstehen, die Nieren- und Blasenkrebs erzeugen.

Nitrate und Nitrite können direkt im Magen ein Karzinom auslösen. Sie gelangen als Dünger in die Nahrungsmittel (gerade auch im Frühjahr - in den frischen Salat!) oder auch als traditionelles Konservierungsmittel (Pökelsalz). Nitrate und Nitrite sind allein noch nicht krebserregend,

Teilt sich die Zelle, so muss die DNA verdoppelt werden, indem sie sich zunächst in zwei Einzelstränge teilt, an denen jeweils neue komplementäre Einzelstränge gebildet werden, so dass am Ende zwei Kopien der ursprünglichen DNA vorliegen. Sie bilden durch Verknüpfen die „Transportform“ der DNA, die Chromosomen oder Erbfäden, die dann zu den Polen der Zelle auseinandergezogen werden. Legt sich hier ein Virus dazwischen, verändert und destabilisiert die räumliche Struktur, so kann es zum Austausch von Bruchstücken kommen, die gar nicht zusammengehören. Dann werden Kapitel der Erbinformation gelesen, die eigentlich nicht gelesen werden sollen, und das Zellwachstum gerät außer Kontrolle.



sondern im Zusammenwirken mit anderen Kofaktoren, z. B. Vitamin D, das einerseits gesund macht, in Kombination mit einer anderen Substanz aber zum Gift wird. Immer wieder wurde beobachtet, dass bestimmte Krebsarten sich berufsgruppenspezifisch fanden, und am Arbeitsplatz und in der chemischen Industrie ist eine Fülle von kanzerogenen Stoffen gefunden worden. Zumindest in Deutschland hat dies dazu geführt, dass viele toxische Stoffe nicht mehr eingesetzt bzw. streng kontrollierte Schutzmaßnahmen getroffen werden. Ein Beispiel ist der Asbest, seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts bekannt als Auslöser eines seltenen Lungenkrebses, der kein Krebs der Drüsen ist, sondern des Bindegewebes, das durch die eingeatmeten kleinen Fasern ständig gereizt wird, diese Fremdkörper einzukapseln. Schreiner und Lackierer erkrankten früher häufig an Krebs der Nasenschleimhaut – daher gibt es heute die Vorschrift, bei entsprechenden Arbeiten Atemschutzmasken zu tragen.

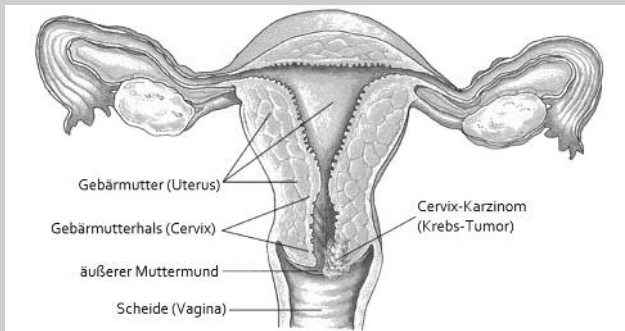
Ein Sonnenbrand im Kindesalter steigert das Hautkrebsrisiko um das Fünf- bis Zehnfache

Auf Viren als Krebsursache stieß man bei der Erforschung von Krebsarten, die außer beim Menschen typischerweise auch bei Tieren auftreten. So können Mäuse, Hühner und sogar Rinder an Leukämie erkranken, haben Mäuse ein großes Risiko für Brustkrebs, Hühner bekommen Lyphknotenkrebs, Frösche Nierenkrebs ... Und bei der genaueren Untersuchung fand man dann ganz bestimmte Viren, vor allem Retroviren, d. h. Viren, die keine DNA, sondern nur RNA haben und daher keine Proteinsynthese anstoßen können. Sie sind sehr verbreitet und in das Erbgut von Menschen und Tieren integriert und per se auch nicht bösartig, können aber Chromosomenbrüche verursachen, die man typischerweise z. B. bei vielen Leukämien findet. Ein von Viren hervorgerufener Krebs ist beispielsweise das von Denis Burkitt (1911 - 1993) in Ostafrika entdeckte und nach ihm benannte Burkitt-Lymphom, das vor allem bei Kindern in Malariagebieten vorkommt, deren Immunsystem durch die ständige Auseinandersetzung mit dem Malariaerreger geschwächt ist. Bei Infektion mit dem sehr ansteckenden Epstein-Barr-Virus (EBV) kommt es dann mit höherer Wahrscheinlichkeit zu

chromosomalen Translokationen, d. h. Austausch und Umordnung von Chromosomenbruchstücken. Anfang der 1980er Jahre konnte Harald zur Hausen (geb. 1936) humane Papillomviren (HPV) als Auslöser des Gebärmutterhalskrebses (s. Kasten rechts) identifizieren und erhielt dafür im Jahre 2008 den Medizin-Nobelpreis. Seit 2006 gibt es auch eine Impfung, mit dem man verhindern kann, dass die Virusinfektion sich weiter ausbreitet. So gibt es die Empfehlung, alle Mädchen mit zwölf Jahren, also vor dem ersten Geschlechtsverkehr, zu impfen. Allerdings erleben wir auch spontane Abheilungen, nur eine von 200 infizierten Frauen bekommt tatsächlich ein Karzinom. Hier wäre also ein Versagen der Immunabwehr als weiterer Faktor bei der Krebsentstehung aufzulisten.

Allgemein bekannt als Krebsursache sind Strahlen, vor allem, wenn es um Radioaktivität geht. Hochdosierte Röntgen- oder Gammastrahlen schädigen die DNA. Das weiß man aus Studien an Überlebenden von Atombombenexplosionen, Überlebenden von Reaktorunfällen, die vermehrt Hautkrebs und auch tieferliegenden Krebs, meistens Knochenkrebs, bekommen. Auch bei unseren Patienten, die wir bestrahlt haben, steigt mit einer Verspätung von dreißig Jahren die Krebshäufigkeit an, geringfügig, aber das gibt es. Und bei manchen Kindern kann man auf die Strahlentherapie nicht verzichten. Weitaus größere Gefahren sehen Mediziner allerdings in dem täglichen Drama in den Sonnenstudios und im Sommer am Strand: Schön braun! Ein Sonnenbrand im Kindesalter steigert das Risiko für bösartigen Hautkrebs um das Fünf- bis Zehnfache, wobei hellhäutige Menschen besonders gefährdet sind.

Als Krebsursache kommt auch eine Veranlagung infrage, nachgewiesen allerdings nur in etwa 10 Prozent der Fälle, vermutet in weiteren 10 Prozent. Und dann spielt natürlich das Alter eine Rolle, eine gewisse Ermüdung des Immunsystems, die dazu führt, dass dieser Krebsentstehungsprozess in mehreren Stufen den alten und sehr alten Menschen widerfährt. Das ist auch der Grund, warum Krebs in den letzten Jahren häufiger geworden



Eine Erfolgsgeschichte der Medizin ist die Bekämpfung des ganz langsam wachsenden Cervixkarzinoms, des Gebärmutterhalskrebses, dem zwar heute bei 6500 Neuerkrankungen immer noch 1800 Frauen pro Jahr zum Opfer fallen. Aber mit Therapie kann man zwei von drei erkrankten Frauen retten, dank der Vorsorgeuntersuchungen, mit denen man die klinisch unauffälligen frühen Stadien rechtzeitig entdecken kann, bevor sich das invasive, in die Gebärmutter hineinwachsende Karzinom entwickelt.

ist: Weil die Menschen immer älter werden und nicht an anderen Krankheiten sterben, sondern ihren Krebs noch erleben. Bei Kindern hat die Häufigkeit von Krebs nicht zugenommen.

Bei Kindern – so schwer das Schicksal für die Patienten und ihre Familien auch ist – sind die Heilungschancen im Vergleich zur Situation bei Erwachsenen sehr gut. Drei von vier Kindern können geheilt werden, aber nur jeder fünfte Erwachsene. Das liegt daran, dass Kinder auf die klassischen Therapien – Herausschneiden, Chemotherapie und Strahlentherapie – in den meisten Fällen sehr gut ansprechen, obwohl das keine besonders intelligenten Therapien sind, da sie ihrer Funktion nach nicht zwischen gesundem und krankem Gewebe unterscheiden. Sie führen nur deshalb zum Erfolg, weil Krebszellen aufgrund ihres schnellen Wachstums und der unkontrollierten Vermehrung für Störungen besonders anfällig sind.

Weil es die „eine Ursache“ für Krebs nicht gibt, wird man auch ein Wundermittel dagegen nicht finden. Die Chance zukünftiger Therapien besteht vielmehr darin, für einzelne Krebsarten die Mechanismen, die die Zell-

vermehrung außer Kontrolle geraten lassen, im Detail zu erforschen, um sie an geeigneter Stelle zu unterbrechen. Herr Prof. Suttrop nannte als Beispiel eine Therapie des Mammakarzinoms, bei der ein Rezeptor, der das Signal zum Wachstum auslöst, durch ein Medikament blockiert wird. An den Wirkstoff kann man noch ein anderes Molekül ansetzen, das Killerzellen und Makrophagen herbeilockt, die die Tumorzelle vernichten. Solche „zielgerichteten Therapien“ (targeted therapy) zu entwickeln ist der Weg, den man zukünftig beschreiten wird.

In der nachfolgenden Diskussion widmete Herr Prof. Suttrop einige Sätze auch dem Krebs als „Trittbrettfahrer der Evolution“. Jeden Tag mutiert unser Erbgut in irgendeiner Zelle, meistens kommt Unfug dabei heraus, im schlimmsten Falle Krebs, aber eine Veränderung könnte auch von Vorteil sein, wenn die Umweltbedingungen sich ändern – das ist das Prinzip. Für Eltern eines krebserkrankten Kindes ist dies sicher wenig tröstlich, aber es soll den Gedanken von Schuld von ihnen nehmen. In der Natur wird gewürfelt, zufällig entsteht in einem Gen eine Mutation, und ob dies etwas Vor- oder Nachteiliges bedeutet – das ist Schicksal.

Bdt

Wir danken Herrn Prof. Suttrop herzlich für den interessanten Vortrag und das nachfolgende Gespräch!

Weiterführende Literatur und Informationen:

- Mukherjee, Siddhartha: Der König aller Krankheiten. Dumont Verlag, Köln 2012, ISBN-10: 3-8321-9644-7, 670 Seiten, (€ 26,-)
- Greaves, Mel: Krebs - der blinde Passagier der Evolution. Springer Verlag Berlin-Heidelberg 2002, ISBN 3540436693, 284 Seiten (€ 34,95)
- www.kinderkrebsinfo.de
- http://www.pathologie-bremerhaven.de/Aktuelles/Wie_entsteht_Krebs_09.pdf